

⑫ 公開特許公報(A) 平4-74125

⑤Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑬公開 平成4年(1992)3月9日

A 61 K 33/00
 33/08
 33/24
 33/42
 47/02
 A 61 N 5/02

ADU

B

9164-4C
 9164-4C
 9164-4C
 9164-4C
 7624-4C
 9163-4C

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑭発明の名称 温熱療法用加温補助材

⑰特 願 平2-185332

⑱出 願 平2(1990)7月16日

⑲発明者 関 寿 人 大阪府大阪市旭区太子橋3-2-5-1014
 ⑲発明者 佐久間 周治 東京都中央区築地2丁目11番10号 (築地中央ビル)
 ⑲発明者 渥美 公則 東京都中央区築地2丁目11番10号 (築地中央ビル)
 ⑲出願人 株式会社 サンギ 東京都中央区築地2丁目11番10号 (築地中央ビル)
 ⑲代理人 弁理士 桑原 英明

明 細 書

1. 発明の名称 温熱療法用加温補助材

2. 特許請求の範囲

(1) 酸化チタン、アルミナ、ジルコニア及びリン酸カルシウムより選ばれた少なくとも1つのセラミックスを使用することを特徴とする温熱療法用加温補助材。

(2) シスプラチン、塩酸ドキソルビシン、マイトマイシンC、ブレオマイシンより選ばれた少なくとも1つの化学療法剤を担持させた請求項(1)の加温補助材。

(3) セラミックスがハイドロキシアパタイトである請求項(1)又は(2)の加温補助材。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は温熱療法のため、加熱補助材として使用するセラミックス、あるいは抗癌剤を配合させたセラミックスに関するものである。

(従来の技術)

外科療法、放射線療法、化学療法、免疫療法及

びこれらを組み合わせた集学的療法が癌の治療に適用され、これにより癌の治療率が向上していることは周知の事実であるが、近年これらの治療法に加えて、温熱療法が開発され、それに対する関心と期待が高まっている。これは癌細胞に、放射線又は抗癌剤と42℃以上の温熱を併用すると、それぞれの抗癌効果が著明に増加することが多くの基礎研究で明かになり、その理論的検証も確立しつつあるからである。一般に加熱による細胞の致死効果はその処理温度で異なるが、42～43℃付近で致死効果が急に増大することが認められている。この熱感受性は、細胞内作用と環境因子によるものと考えられ、特に癌細胞は、その環境因子により、熱感受性の選択性を更に高めている。従って42～45℃に加温されると癌細胞の致死効果は、正常細胞のそれに比し著しく大となる。即ち温熱療法は癌細胞を正常体温より高い温度(42～45℃)に加温する治療法で、治療部位を加温する局所温熱療法と、全身温熱療法とが存在している。前者の加温方法として、温水法、赤

外線法、超音波法、電磁波法（マイクロ波及びラジオ波）、その他が存在しているが、超音波法、電磁波法が有望視されている。電磁波法による加温は、主に2つの電極を用いる誘導加温及びコイルを用いる誘導加温が採用されているが、誘導加温法は電極相互の表面積や位置の関係により、高温域の遍在化が可能である。即ち、電磁波による局所温熱法では、出来るだけ癌細胞のみを高温に加温し、正常細胞は出来るだけ加温しないように、2つの電極の内、表面積の小さな電極周囲に高温域が遍在することを応用し、表面積の小さなプローブを癌細胞内に挿入し、電磁波を通電し加温する方法が取られている。それにも関わらず現状では癌細胞だけでなく正常細胞も加温されることが避けられず、疼痛などの副作用を生じるため、温度、加温時間が制限され、局所温熱療法による最大の効果が発揮されていない。このため局所加温効果を目的とし、鉄剤を動注する方法など、正常細胞の加温を出来るだけ抑え、癌細胞のみを選択的に加温する方法が種々検討されている。

ことにより、温熱療法の効果を改良するとともに、化学療法剤の有効利用を図ることを目的としている。

（課題を解決するための手段及び作用）

電磁波を用いた加温方法により、生体深部の温熱療法を行なう場合、骨及びその周囲の温度が上昇することが知られており、これがこの加温方法の副作用となっている。これは骨自体の吸収係数が高いため、骨自体の温度が上昇し、又電磁波が骨で反射されて、骨の周囲の温度が上昇するためと考えられている。本発明者らはこの現象に着眼し、目的とする癌細胞局所の昇温を効率良く短時間で行ない、正常細胞の加温を抑え、より高い温度で長時間の治療が行なえるように、昇温補助材料としてセラミックスを提供するものである。セラミックスは生体中で使用されるため、酸化チタン、アルミナ、ジルコニア、リン酸カルシウム系などの生体に対し安全なものが使用されるが、特に生体に対し安全性の高いハイドロキシアパタイトの使用が好ましい。これらのセラミックスを治

一方、化学療法剤としてシスプラチン、塩酸ドキソルビシン、マイトマイシンC、ブレオマイシンなど癌治療に有効な薬剤が開発されているが、腎毒性、内耳障害、白血球減少などの副作用が強く、薬剤の効果が持続的でないなどの欠点を有している。これら薬剤を樹脂、セラミックスなどに担持させ、薬剤の急激な溶出を防ぎ、副作用を低減させ、効果の持続性を図ることが試みられている。

（発明が解決しようとする課題）

前記したように、温熱療法における電磁波による加温方法では、目的の癌細胞部位のみを思うように加温できないのが現状で、正常細胞も加温され、副作用が生じるので、加温温度、時間が制限され、効果的な温熱治療ができない。

本発明は、電磁波を用いる温熱療法で、高い温度で長時間の治療が行なえるように癌細胞をすみやかに短時間で加温するための補助材料として、セラミックス、又はそのセラミックスに従来使用している化学療法剤を担持させたものを使用する

療部位の癌細胞中、又は癌細胞の隣接周辺に挿入後、常法で電磁波温熱療法を実施する。治療部位の癌細胞は存在するセラミックスにより局所的に加温され、すみやかに昇温するが、セラミックスの存在しない正常細胞部位の昇温の速度は遅く、昇温が抑制される。このため長時間の加温が可能になり、温熱療法を効率良く実施できる。癌細胞中にセラミックスを挿入する方法として、従来癌細胞中に挿入しているプローブの電極付近にセラミックス層を設置することも可能であり、又治療部位の大きさ、治療方法などにより、 $10\mu\text{m}$ の如き小粒径のセラミックスを挿入したり、 3cm までの大粒径のセラミックスを埋入させることも可能である。

一方これらセラミックスは強い吸着力を有するので、¹²前記の化学療法剤を容易に吸着担持する。従ってセラミックス中に化学療法剤を担持させたものを加温補助材として使用することにより、効率よく温熱治療と同時に、薬剤を徐放させて、化学療法剤の効果を持続させ、その副作用を低減さ

せることも可能であり、温熱療法に併用する化学療法への負荷を軽減できる。これら薬剤をセラミックスに担持させるには、一般に用いられている吸着法が適用可能である。例えば、セラミックス粉末をカラムに充填し、薬剤溶液をカラム中に流下させる。又、セラミックス粉末と薬剤粉末に蒸留水を加えて混合し、スラリー状態にした後、乾燥する等の方法により容易に担持させ得る。

以下、実施例をあげて具体的に本発明を説明する。

以下の加温効果実験は37℃に加温した直径20mmの筋肉等価ファントムを用いて行なった。この筋肉等価ファントムは寒天、塩化ナトリウム、アジ化ナトリウム、蒸留水を用いて作成した。

例1)

筋肉等価ファントムの中心に1~2mmのハイドロキシアパタイト顆粒を8個埋入し、周波数8MHz、150Wで加温し、サーマルビデオシステムを用いて温度分布測定を行なった。又、比較試験として筋肉等価ファントム中になにも入れないものを用いた。

90MHz、200Wで加温し、サーマルビデオシステムを用いて温度分布測定を行なった。又、比較試験として筋肉等価ファントム中になにも入れないものを用いた。

中心部の温度測定の結果、ハイドロキシアパタイト粉末を注入したものでは12分で43℃に上昇したが、比較試験では18分を要した。ハイドロキシアパタイト粉末を注入したものでは約43℃に加温されている部分が約1cm径であり、その周りの温度が急激に低下しているが、比較試験では43℃に加温された部分が約3cm径であり、42.5℃以上に加温された部分が約5cm径と徐々に温度が低下している。

例3)

筋肉等価ファントムの中心に直径3mmの球状ハイドロキシアパタイトを埋入し、周波数434MHz、300Wで加温し、サーマルビデオシステムを用いて温度分布測定を行なった。又、比較試験として筋肉等価ファントム中になにも入れないものを用いた。

ものを用いた。

中心部の温度測定の結果、ハイドロキシアパタイト顆粒を埋入したものでは10分で43℃に上昇したが、比較試験では17分を要した。ハイドロキシアパタイト顆粒を埋入したものでは、約43℃に加温されている部分が約8mm径であり、その周りの温度が急激に低下している。しかし、比較試験では43℃に加温された部分が約2cm径で、42.5℃以上に加温された部分が約3cm径と徐々に温度が低下している。

又、シスプラチンを担持させた1~2mmのハイドロキシアパタイト顆粒、及びマイトマイシンCを担持させた1~2mmのハイドロキシアパタイト顆粒を用いて同様の試験を行なったところ、なにも担持していないハイドロキシアパタイト顆粒の結果と同様であった。

例2)

筋肉等価ファントムの中心に粒径約10μmから50μmのハイドロキシアパタイト粉末を生理食塩水でスラリー状にして1ml注入し、周波数

中心部の温度測定の結果、球状ハイドロキシアパタイトを埋入したものでは12分で43℃に上昇したが、比較試験では20分を要した。球状ハイドロキシアパタイトを埋入したものでは、約43℃に加温されている部分が球状ハイドロキシアパタイトの周り約2cmであり、その周りの温度が急激に低下している。しかし、比較試験では43℃に加温された部分が約5cm径であるが、42.5℃以上に加温された部分が約8cm径と徐々に温度が低下している。

又、塩酸ドキソルビシンを含浸させた直径3mmの球状ハイドロキシアパタイト、及びブレオマイシンを含浸させた直径3mmの球状ハイドロキシアパタイトを用いて同様の試験を行なったところ、なにも含浸していないポーラスハイドロキシアパタイト顆粒の結果と同様であった。

例4)

筋肉等価ファントムの中心に直径1mmの球状アルミナを埋入、周波数1MHz、150Wで加温し、サーマルビデオシステムを用いて温度分布測定を

行なった。又、比較試験として筋肉等価ファントム中になにも入れないものを用いた。

中心部の温度測定の結果、球状アルミナを埋入したものでは9分で43℃に上昇したが、比較試験では14分を要した。球状アルミナを埋入したものでは、約43℃に加温されている部分が球状アルミナの周り約1cmであり、その周りの温度が急激に低下している。しかし、比較試験では43℃に加温された部分が約2cm径であるが、42.5℃以上に加温された部分が約3cm径と徐々に温度が低下している。

(発明の効果)

以上の結果より、本発明のセラミックス補助材料を用いることにより、電磁波、超音波による温熱治療において短時間で深部の局所を加温出来ることがわかる。

代理人 弁理士 桑 原 英 明

Translation of Japanese Reference

Japanese Patent Application Kohyo Publication No. H04-74125 (unexamined Japanese national phase publication corresponding to a non-Japanese international publication)

DESCRIPTION

1. Title of the Invention

Heat-assisting materials for hyperthermia

2. Claims

(1) A heat-assisting material for hyperthermia characterized in that at least one ceramic selected from titanium oxide, alumina, zirconia, and calcium phosphate is used.

(2) The heat-assisting material of claim (1), wherein the heat-assisting material supports at least one chemotherapeutic agent selected from cisplatin, doxorubicin hydrochloride, mitomycin C, and bleomycin.

(3) The heat-assisting material of claim (1) or (2), wherein the ceramic is hydroxyapatite.

3. Detailed Description of the Invention

(Field of Industrial Application)

The present invention relates to ceramics used as heat-assisting materials or ceramics combined with anticancer agents for hyperthermia.

(Prior Art)

It is a well-known fact that surgical therapy, radiation therapy, chemotherapy, immunotherapy, and multimodality therapy that combines these therapies have been applied to treat cancer, resulting in the improved rate of cancer treatment. Recently, in addition to these therapies, hyperthermia has been developed and is of increasing interest and expectation. This is because many basic researches have revealed that when cancer cells are treated with the combination of radiation or an anticancer agent and heat of 42°C or more, individual anticancer effect markedly increases, and the theoretical investigation thereof is being established. Generally, cell lethal effect of heating varies depending on the treatment temperature; however, it is recognized that the lethal effect rapidly increases around 42-43°C. This thermosensitivity is thought to be attributed to intracellular action and environmental factors, and the selectivity of thermosensitivity of cancer cells, in particular, is further enhanced by the environmental factors. Accordingly, lethal effect on cancer cells significantly increases when heated to 42-45°C compared to the effect on normal cells. Namely, hyperthermia is a treatment strategy that heats cancer cells to a temperature (42-45°C) higher than normal body temperature and consists of localized hyperthermia, which heats the site to be treated, and whole-body hyperthermia. In the former strategy, hot water method, infrared method, ultrasonic method, electromagnetic method

(microwave and radio wave), and such are used as a heating method, but ultrasonic method and electromagnetic method are considered most promising. In the heating by the electromagnetic method, inductive heating using two electrodes and inductive heating using a coil are mainly adopted. It is possible to localize the high-temperature region according to the surface area or position of the mutual electrodes in the inductive heating method. Specifically, based on the fact that the high-temperature region localizes around one of the two electrodes that has a smaller surface area, in the localized hyperthermia using electromagnetic wave, a probe with a smaller surface area is inserted into cancer cells and electromagnetic wave is applied for heating in order to heat only the cancer cells to a high temperature and minimize heating normal cells. Nevertheless, under the present circumstances, it cannot be avoided that not only cancer cells but also normal cells are heated. For this reason, the maximum effect of the localized hyperthermia is not achieved because the temperature and heating time are restricted due to side effects such as pain. Accordingly, a variety of methods for selectively heating only cancer cells with minimum heating to normal cells, such as the method comprising arterial injection of iron preparations have been considered for the effect of localizing heating.

In the meantime, agents effective for cancer treatment, such as cisplatin, doxorubicin hydrochloride, mitomycin C, and bleomycin, have been developed as chemotherapeutic agents. However, these agents have drawbacks including strong side effects such as nephrotoxicity, inner ear disorder, and leukopenia, and non-persistence of the effect of the agents. Therefore, it has been attempted to prevent the rapid elution of an agent, reduce side effects, and sustain the agent's effect by having these agents supported by resin, ceramic, *etc.*

(Problem to be Solved by the Invention)

As described above, in the heating method of the hyperthermia using electromagnetic wave, it is not possible at present to heat only the targeted cancer cell site as intended and normal cells are also heated, which makes effective hyperthermia impossible because the heating temperature and time are restricted due to side effects.

An objective of the present invention is to improve the effect of hyperthermia and effectively utilize chemotherapeutic agents by using ceramics or ceramics supporting conventional chemotherapeutic agents as assisting materials for heating cancer cells in a speedy and quick manner so as to provide treatment for a long time at high temperature in the hyperthermia using electromagnetic wave.

(Means and Operation for Solving the Problems)

When providing hyperthermia to the deep part of living body by the heating method using electromagnetic wave, it is known that the temperature of bone and the ambient temperature increases, causing side effects of this heating method. This is considered to be due to high adsorption coefficient of bone itself, which increases the temperature of the bone itself, or reflection of electromagnetic wave by bone, which increases the ambient temperature of the bone. The present inventors focused on this phenomenon and provide ceramics as heat-assisting materials in order to heat the localized targeted cancer cells efficiently and quickly,

avoid the heating of normal cells, and carry out treatment for a long time at a higher temperature. Since ceramics are used in a living body, those that are safe to the living body, including titanium oxide family, alumina family, zirconia family, and calcium phosphate family are used. It is preferable to use hydroxyapatite that is particularly safe to the living body. These ceramics are inserted into the cancer cells at the site to be treated or the adjacent area of the cancer cells, and then electromagnetic wave hyperthermia is carried out according to the conventional method. The cancer cells at the site to be treated will be locally heated by the existing ceramics and the temperature will rapidly rise, while at the site of normal cells which contains no ceramics, the temperature will slowly increase and the temperature rise will be suppressed. Thus, the heating can be sustained for a long time, allowing for efficient hyperthermia. As a means to insert ceramics into cancer cells, it is possible to place a ceramic layer near the electrode of the probe being inserted in the cancer cells. Alternatively, it is also possible to insert ceramics with small particle size like 10 μm or embed ceramics having a large particle size no more than 3 cm, depending on the size of the site to be treated, treatment strategy, and so on.

Since these ceramics have a strong adsorbability, they readily adsorb and support chemotherapeutic agents mentioned above. Accordingly, by using ceramics supporting chemotherapeutic agents as heat-assisting materials, efficient hyperthermia and sustained release of the agent, which results in the sustained effect and the reduced side effect of the chemotherapeutic agent, can be simultaneously achieved, and the stress from chemotherapy conducted in combination with hyperthermia can be reduced. Widely used adsorption methods can be applied to have these agents supported by ceramics. It is easily possible to have the agents carried by ceramics using, for example, the method in which ceramic powder is packed in a column and an agent solution is flowed through the column or in which distilled water is added to and mixed with ceramic powder and agent powder, and the mixture is made into slurry and dried.

The present invention will be specifically illustrated by giving the Examples below.

The following heating-effect experiments used muscle equivalent phantoms with the diameter of 20 cm, heated to 37°C. The muscle equivalent phantoms were produced from agar, sodium chloride, sodium azide, and distilled water.

Example 1)

Eight hydroxyapatite granules of 1-2 mm were embedded in the center of a muscle equivalent phantom, which was then heated at the frequency of 8 MHz and 150 W. The temperature distribution was measured using thermal video system. A muscle equivalent phantom without anything therein was used as a comparative test.

The measurement of the temperature of the central part showed that it took ten minutes to reach 43°C in the one embedded with the hydroxyapatite granules, while 17 minutes were required in the comparative test. In the one embedded with the hydroxyapatite granules, the part heated to about 43°C was about 8 mm in diameter and the ambient temperature was rapidly decreased. In contrast, the temperature was gradually decreased in the comparative test, such as the part heated to 43°C was about 2 cm in diameter and that heated to 42.5°C or more was about

3 cm in diameter.

Furthermore, the same experiments were conducted using hydroxyapatite granules of 1-2 mm that support cisplatin and hydroxyapatite granules of 1-2 mm that support mitomycin C. The same results were obtained as with the hydroxyapatite granules that do not support anything.

Example 2)

Hydroxyapatite powder with the particle size of about 10 μm to 50 μm was made into slurry with saline, and 1 ml of the slurry was injected in the center of a muscle equivalent phantom, which was then heated at the frequency of 90 MHz and 200 W. The temperature distribution was measured using thermal video system. A muscle equivalent phantom without anything therein was used as a comparative test.

The measurement of the temperature of the central part showed that it took 12 minutes to reach 43°C in the one injected with the hydroxyapatite powder, while 18 minutes were required in the comparative test. In the one injected with the hydroxyapatite powder, the part heated to about 43°C was about 1 cm in diameter and the ambient temperature was rapidly decreased. In contrast, the temperature was gradually decreased in the comparative test, such as the part heated to 43°C was about 3 cm in diameter and that heated to 42.5°C or more was about 5 cm in diameter.

Example 3)

Spherical hydroxyapatites with the diameter of 3 cm were embedded in the center of a muscle equivalent phantom, which was then heated at the frequency of 434 MHz and 300 W. The temperature distribution was measured using thermal video system. A muscle equivalent phantom without anything therein was used as a comparative test.

The measurement of the temperature of the central part showed that it took 12 minutes to reach 43°C in the one embedded with the spherical hydroxyapatites, while 20 minutes were required in the comparative test. In the one embedded with the spherical hydroxyapatites, the part heated to about 43°C was within about 2 cm from the spherical hydroxyapatites and the ambient temperature was rapidly decreased. In contrast, the temperature was gradually decreased in the comparative test, such as the part heated to 43°C was about 5 cm in diameter and that heated to 42.5°C or more was about 8 cm in diameter.

Furthermore, the same experiments were conducted using spherical hydroxyapatites with the diameter of 3 cm impregnated with doxorubicin hydrochloride and spherical hydroxyapatites with the diameter of 3 cm impregnated with bleomycin. The same results were obtained as with the bolus hydroxyapatite granules not impregnated with anything.

Example 4)

Spherical alumina with the diameter of 1 cm was embedded in the center of a muscle equivalent phantom, which was then heated at the frequency of 1 MHz and 150 W. The temperature distribution was measured using thermal video system. A muscle equivalent phantom without anything therein was used as a comparative test.

The measurement of the temperature of the central part showed that it took nine minutes to reach 43°C in the one embedded with the spherical alumina, while 14 minutes were required in the comparative test. In the one embedded with the spherical alumina, the part heated to about 43°C was within about 1 cm from the spherical alumina and the ambient temperature was rapidly decreased. In contrast, the temperature was gradually decreased in the comparative test, such as the part heated to 43°C was about 2 cm in diameter and that heated to 42.5°C or more was about 3 cm in diameter.

(Effect of the Invention)

In view of the above results, it is understood that the deep part can be locally and quickly heated in the hyperthermia using electromagnetic wave or ultrasonic wave with the use of the assisting materials made of ceramics of the present invention.